

Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

## Referenz Pädiatrie

Endokrinopathien > Pubertas praecox/Pseudopubertas praecox

*Katja Schaaf*

### Pubertas praecox/Pseudopubertas praecox

Katja Schaaf

#### Steckbrief

---

In der Kinder- und Jugendmedizin ist die Beurteilung der Pubertätsentwicklung ein wichtiger Bestandteil der klinischen Tätigkeit. Das vorzeitige Auftreten von Pubertätszeichen führt bei Eltern, Kindern und behandelnden Ärzten häufig zu Verunsicherung, zumal die Ursachen vielfältig sein können. Die Diagnostik und insbesondere notwendige Therapie ist Aufgabe des pädiatrischen Endokrinologen. In diesem Kapitel werden grundlegende Handlungsanweisungen bei Verdacht und zur Bestätigung einer frühzeitigen Pubertät gemacht. Eine wichtige Unterscheidung liegt dabei insbesondere in der Abgrenzung der Pubertas praecox zu Normvarianten, wie der prämaturen Thelarche, Adrenarche oder Pubarche, die keiner Therapie bedürfen.

#### Synonyme

---

- ▶ vorzeitige Pubertätsentwicklung
- ▶ early puberty
- ▶ zentrale Pubertas praecox
- ▶ periphere Pubertas praecox
- ▶ GnRH-abhängige Pubertas praecox
- ▶ GnRH-unabhängige Pubertas praecox

#### Keywords

---

- ▶ Thelarche
- ▶ Adrenarche
- ▶ frühnormale Pubertätsentwicklung
- ▶ Brustentwicklung
- ▶ Gynäkomastie
- ▶ LHRH-Agonist
- ▶ GnRH-Therapie
- ▶ LHRH-Test
- ▶ Tanner-Stadien

#### Definition

---

Die Pubertas praecox beschreibt das vorzeitige Auftreten sekundärer Geschlechtsmerkmale. Bei Mädchen bedeutet das eine Brustentwicklung vor dem 8. Lebensjahr bzw. erste Regelblutung vor dem 9. Lebensjahr, bei Jungen ein Hodenvolumen >3ml vor dem 9. Lebensjahr.

## Epidemiologie

---

### Häufigkeit

- ▶ Die geschätzte Inzidenz liegt bei 1:5000 bis 1:10000.
- ▶ Idiopathisch, ohne erkennbaren Grund, ist die vorzeitige Pubertät in 90% der Fälle bei Mädchen und in 50% der Fälle bei Jungen.

### Altersgipfel

- ▶ keine eindeutige Angabe möglich, da Altersspanne zwischen dem 6. und 8. Lebensjahr

### Geschlechtsverteilung

- ▶ Die zentrale Pubertas praecox kommt bei Mädchen 5- bis 20-mal häufiger vor als bei Jungen.

### Prädisponierende Faktoren

- ▶ Es besteht eine Prädisposition für die Entwicklung einer zentralen Pubertas praecox bei Patienten mit Meningomyelozele, mit Hydrozephalus, mit Neurofibromatose Typ 1, mit neonataler Enzephalopathie und nach niedrigdosierter ZNS-Bestrahlung.
- ▶ Kinder mit syndromalen Erkrankungen und adoptierte Mädchen aus Entwicklungsländern können ebenfalls überproportional häufig eine zentrale Pubertät entwickeln.

## Ätiologie und Pathogenese

---

- ▶ zentrale (komplette, echte) Pubertas praecox:
  - ▶ vorzeitige Ausschüttung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)
  - ▶ GnRH-abhängige vorzeitige Pubertätsentwicklung
  - ▶ Ursachen:
    - ▶ Hirntumoren (v.a. Hypothalamus-Hypophysen-Region)
    - ▶ Hirnfehlbildungen
    - ▶ Phakomatosen
    - ▶ idiopathisch
    - ▶ familiär
    - ▶ Hypothyreose
    - ▶ exogene Hormonzufuhr (Gonadotropine ↑)
- ▶ Pseudopubertas praecox:
  - ▶ vorzeitige Pubertätsentwicklung ohne Aktivierung der GnRH-Neurone
  - ▶ GnRH-unabhängige vorzeitige Pubertätsentwicklung
  - ▶ Ursachen:
    - ▶ adrenogenitales Syndrom (AGS)
    - ▶ androgen- oder östrogenaktive Nebennieren- oder Gonadentumoren
    - ▶ McCune-Albright-Syndrom
  - ▶ Ovarialzysten und schwere Hypothyreose
- ▶ inkomplette Pubertas praecox
- ▶ Unterformen des Krankheitsbildes ggf. mit Einordnung in verschiedene Risikogruppen

## Symptomatik

---

- ▶ komplette Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox: vorzeitiges Auftreten
  - ▶ der Brustentwicklung

- ▶ der Pubes- und Axillarbehaarung
- ▶ der Menses
- ▶ des Penis- und Hodenwachstums
- ▶ des Wachstumsschubs
- ▶ von Akne
- ▶ inkomplette Pubertas praecox: Diese sind als Varianten ohne Krankheitswert anzusehen und erfordern in der Regel keine weiteren diagnostischen Maßnahmen.
- ▶ prämatüre Adrenarche/Pubarche:
  - ▶ frühzeitiger Reifungsschritt der Zona reticularis der Nebennierenrinde bewirkt Schweißgeruch, leichte Wachstumsakzeleration, leichte Schambehaarung, leichte Akne
  - ▶ kein Stimmbruch, kein Penis- oder Klitoriswachstum
  - ▶ keine Brustentwicklung
- ▶ prämatüre Thelarche:
  - ▶ frühzeitige Brustvergrößerung mono- oder bilateral mit sonst normaler Pubertät
  - ▶ keine verstärkte Pigmentierung von Mamille und Areola

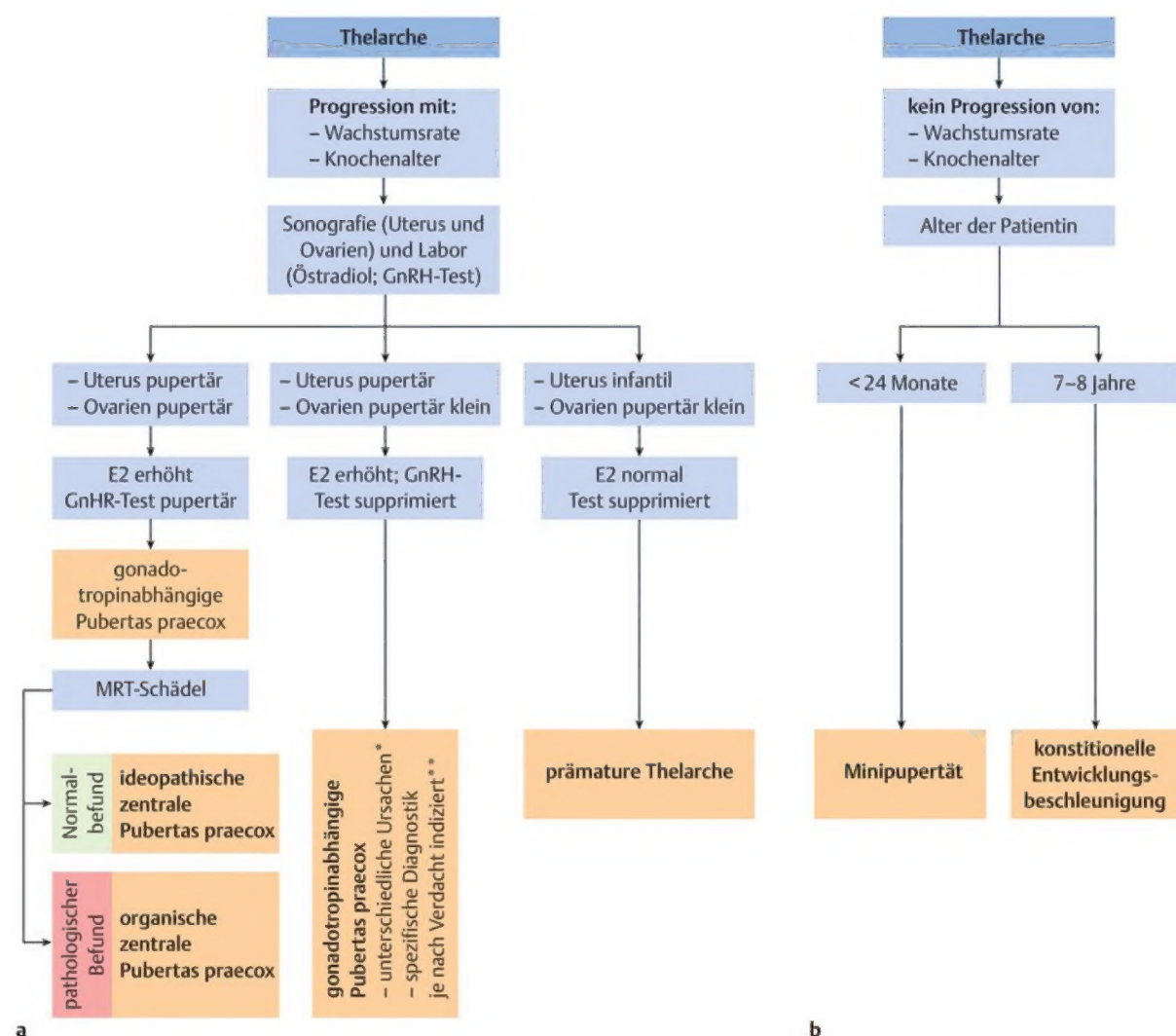
## Diagnostik

---

### Diagnostisches Vorgehen

- ▶ diagnostischer Algorithmus s. Abb. 287.1 und Abb. 287.2
- ▶ Anamnese (neurologische Erkrankungen) und Familienanamnese (Pubertätsbeginn der Eltern und Geschwister)
- ▶ körperliche Untersuchung mit Bestimmung der Pubertätsstadien nach Tanner, bei Jungen Hodenvolumenbestimmung mittels Orchiometer
- ▶ Anlegen einer Wachstumskurve und Gewichtspersentile
- ▶ Bestimmung des Knochenalters (Röntgen linke Hand, Referenz üblicherweise Greulich-Pyle)
- ▶ basales LH (luteinisierendes Hormon), FSH (follikelstimulierendes Hormon), Östradiol, Testosteron, TSH (thyreoideastimulierendes Hormon), fT4 (freies Thyroxin), hCG (humanes Choriongonadotropin), Prolaktin (möglichst morgendliche Blutentnahme, Verwendung eines Assays, dessen Cut-off-Werte an pädiatrische Limits adaptiert sind)
- ▶ Sonografie kleines Becken (Ovarien, Uterus), Hoden

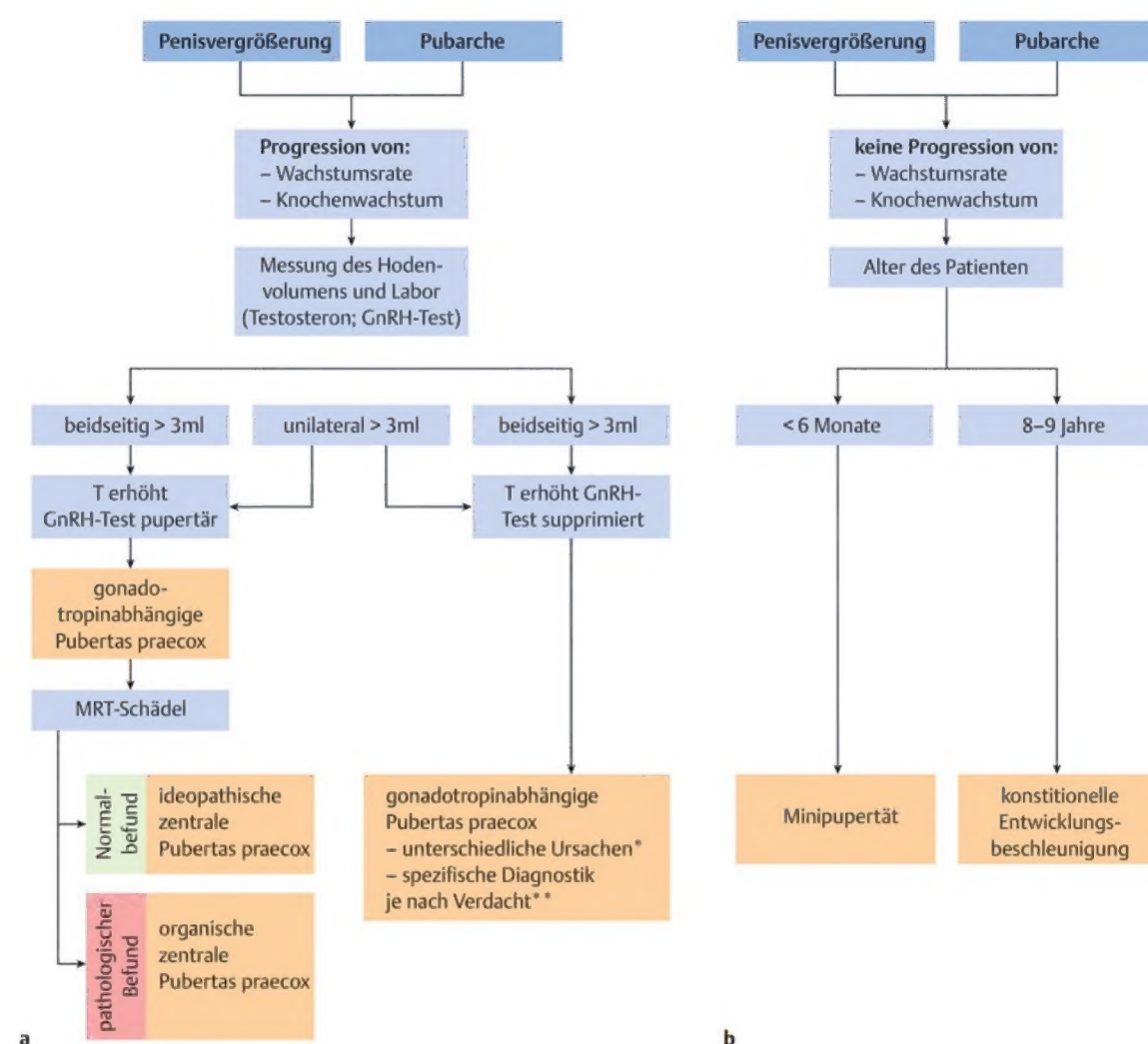




**Abb. 287.1 Diagnostischer Algorithmus bei Mädchen.**

**a** Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Pubertas praecox bei Mädchen bei Progression [1]. \*Ursachen, z.B. adrenogenitales Syndrom, Hypothyreose, McCune-Albright-Syndrom, E2-produzierender Tumor, exogene Sexualsteroiden. \*\*z.B. Tumormarker ( $\beta$ -HCG [humanes Choriongonadotropin],  $\alpha$ -FP [Fetoprotein]); Sonografie NNR (Nebennierenrinde), Abdomen; NNR-Hormon basal ggf. stimuliert.

**b** Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Pubertas praecox bei Mädchen ohne Progression [1].



**Abb. 287.2 Diagnostischer Algorithmus bei Jungen.**

**a** Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Pubertas praecox bei Jungen bei Progression [1]. \*Ursachen z.B.: adrenogenitales Syndrom, kongenitale NNR-Hyperplasie, Testotoxikose, McCune-Albright-Syndrom, Tumoren (Testes, NNR, Leber), exogene Sexualsteroiden. \*\*z.B. Tumormarker ( $\beta$ -HCG,  $\alpha$ -FP); Sonografie NNR, Abdomen, Testes; NNR-Hormon basal ggf. stimuliert, Molekulargenetik. T = Testosteron.

## Anamnese

- ▶ komplette Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox:
  - ▶ Familienanamnese (Pubertätsbeginn der Eltern und Geschwister)
  - ▶ Eigenanamnese (neurologische Grunderkrankung, Zeitpunkt des Auftretens der ersten Pubertätsmerkmale)

## Körperliche Untersuchung

- ▶ Ganzkörperstatus mit Bestimmung der Pubertätsstadien nach Tanner

## Labor

- ▶ komplette Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox:
  - ▶ Hormone: LH, FSH, Östrogene, Testosteron, Androstendion, 17-OHP, Dehydroepiandrosteron (DHEAS),  $\beta$ -HCG im Serum
  - ▶ LHRH-Test: LH und FSH bei echter Pubertas praecox mit LHRH stimulierbar (LHRH-Test [LH-RH = luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon] s. Tab. 287.1), bei Pseudopubertas praecox nicht stimulierbar
- ▶ prämatüre Thelarche (nur in klinisch unklaren Fällen): LH, FSH, Östradiol im Serum
- ▶ vorzeitige Adrenarche/Pubarche (nur in klinisch unklaren Fällen):
  - ▶ Dehydroepiandrosteron
  - ▶ Androstendion
  - ▶ Testosteron
  - ▶ 17-Hydroxyprogesteron im Serum im Vergleich zur Altersnorm gering  $\uparrow$

**Tab. 287.1 Funktionstests von Hypothalamus, Hypophyse und Gonaden – Übersicht.**

Prinzip/Fragestellung	Durchführung	Beurteilung
<b>LHRH-Test (GnRH-Test)</b>		
Stimulation der LH- und FSH-Bildung in der Hypophyse	LHRH (GnRH)-Gabe morgens $25\mu\text{g}/\text{m}^2$ KOF i.v.; Messung von LH und FSH davor und 30min danach	Norm: LH und FSH $\uparrow$ ; fehlender Anstieg beweist nicht die Insuffizienz! große Streubreite der Werte erhöhte Basalwerte und abnormer Anstieg bei zentraler vorzeitiger Pubertät
<b>HCG-Test (Jungen)</b>		
Stimulation der Testosteronbildung im Hodengewebe	Testosteronbasalwertbestimmung $\rightarrow 5000\text{E}/\text{m}^2$ KOF HCG i.m. $\rightarrow$ Testosteronbestimmung nach 72h	Norm: 5- bis 10-facher $\uparrow$ bei Kindern, 2- bis 20-fach bei Säuglingen

## Bildgebende Diagnostik

### Sonografie

- ▶ komplette Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox: Sonografie kleines Becken, Hoden
- ▶ prämatüre Thelarche (nur in klinisch unklaren Fällen): Sonografie der Ovarien und des Uterus, Sonografie der Brust

### Röntgen

- ▶ komplette Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox: Knochenalter (Röntgen linke Hand)
- ▶ prämatüre Thelarche (nur in klinisch unklaren Fällen): Knochenalter (Röntgen linke Hand)

### MRT

- ▶ komplette Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox:



- ▶ MRT-Schädel (Hamartom oder andere Raumforderung)
- ▶ evtl. MRT des Abdomens zum Ausschluss eines hormonproduzierenden peripheren Tumors

## Differenzialdiagnosen

- ▶ s. Tab. 287.2

**Tab. 287.2 Differenzialdiagnosen der Pubertas praecox.**

Häufigkeit	Differenzialdiagnose	Bemerkungen
häufigste DD	prämatüre Thelarche	Anamnese: sehr früh auftretende, oft seit Geburt beschriebene Brustentwicklung bei Säuglingen, Kleinkindern Diagnostik: Sonografie Brust und kleines Becken keine Therapieindikation Beobachtung, da Übergang in zentrale Pubertas praecox möglich
zweithäufigste DD	Adrenarche, Pubarche	keine Brustentwicklung, keine Vergrößerung des Hodenvolumens, Schweißgeruch, manchmal Skeletalterakzeleration später Entwicklung PCOS möglich
dritthäufigste DD	physiologisch, Medikamente (Hormone, Digitalis, Isoniazid, Soja u.a.)	Anamnese: Badezusätze, Sojamilchkonsum, Medikamenteneinnahme Therapie: auslösende Noxe meiden
vierthäufigste DD	Gynäkomastie: Klinefelter-Syndrom, feminisierende Tumoren, Hepatopathie	Therapie der Grunderkrankung

DD = Differenzialdiagnose, PCOS = polyzystisches Ovarialsyndrom.

## Therapie

### Therapeutisches Vorgehen

- ▶ GnRH-abhängige (GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon) – zentrale – Pubertas praecox: medikamentöse Therapie mit einem GnRH-Agonisten:
  - ▶ Leuprorelinacetat-Depot 3,75mg s.c alle 28d (Enantone-Monatsdepot); Dosis: <20kg 1,88mg (½ Dosis), >20 kg 3,75mg (gesamte Dosis)
  - ▶ Triptorelinacetat-Depot 3,75mg s.c. oder i.m. alle 28d (Decapeptyl N 3,75mg Pulver und Lösungsmittel)
    - ▶ Dosis: <20kg 1,875mg (½ Dosis), 20–30kg 2,5mg (¾ Dosis), >30kg 3,75mg (gesamte Dosis)
    - ▶ Cave: Verkürzung des Injektionsintervalls von 4 auf 3 Wochen bei schlechtem Ansprechen der Therapie und zu Therapiebeginn für die ersten 3 Gaben
  - ▶ Leuprorelinacetat 11,25mg s.c 90±2d (Trenantone 11,25mg); Dosis: <20kg 5,625mg (½ Dosis), >20kg 11,25mg (gesamte Dosis)
- ▶ Therapiedauer individuell, meist bei Mädchen bis zum 10.–11. Lebensjahr, bei Jungen bis zum 11.–12. Lebensjahr

### Allgemeine Maßnahmen

- ▶ Ursache (z.B. Tumor, AGS [adrenogenitales Syndrom]) behandeln

### Pharmakotherapie

- ▶ bei idiopathischer echter Pubertas praecox Gabe eines LHRH-Analogons

## Nachsorge

- ▶ Behandlung sollte beim pädiatrischen Endokrinologen erfolgen.
- ▶ Therapiemonitoring:
  - ▶ Bewertung der Tanner-Stadien, der Längen- und Gewichtsentwicklung in 6-monatigen Abständen

- ▶ gelegentliche Knochenalterbestimmung
- ▶ Bei Fortschreiten der Pubertätsentwicklung, meist in Zusammenhang mit Fortschreiten des Knochenalters, kann ein GnRH-Test zur Überprüfung der Suppression der HHG-Achse (HHG = Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden) durchgeführt werden.
- ▶ Bei eindeutigem klinischem Stopp der Pubertätsachse ist ein GnRH-Test nicht unbedingt erforderlich.

## Verlauf und Prognose

---

- ▶ Idiopathische komplette und inkomplette Formen zeigen später eine normale Entwicklung.
- ▶ abhängig von der Prognose der Grundkrankheit

## Literatur

---

### Quellenangaben

- ▶ [1] Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. S1-Leitlinie – Pubertas praecox (April 2019). Im Internet: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-015l\\_S1\\_Pubertas-paercox\\_2019-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-015l_S1_Pubertas-paercox_2019-05.pdf); Stand: 26.01.2023

### Literatur zur weiteren Vertiefung

- ▶ [1] Carel JC, Eugster EA, Rogol A et al. Wit JM 2009 Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 123: e752–e762
- ▶ [2] Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366–2377
- ▶ [3] Kaplan SL, Grumbach MM. Pathogenesis of sexual precocity. In: Grumbach MM, Hrsg. *Control of Onset of Puberty*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1990

### Quelle:

Schaaf K. Pubertas praecox/Pseudopubertas praecox. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. *Referenz Pädiatrie*. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: <https://eref.thieme.de/11LMBAQC>